

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 22 JUL 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

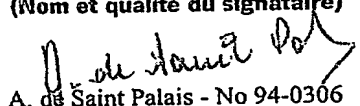
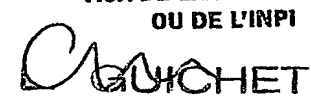
INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260899

<b>REMISE DES PIÈCES</b> <b>DATE</b> 25 JUL. 2002 <b>LIEU</b> 99 <b>N° D'ENREGISTREMENT</b> 0209627 <b>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</b> <b>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI</b> 25 JUL. 2002 <b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> LHO0B0011		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> CABINET MOUTARD B.P. 513 78005 VERSAILLES CEDEX	
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen Demande de brevet initiale		<input type="checkbox"/>	Date
		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> NOUVEAUX COMPOSES GEM DIFLUORES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date Pays ou organisation Date <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN (INSA)	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	Place Emile Blondel - BP 8	
	Code postal et ville	76131	MONT SAINT AIGNAN CEDEX
Pays		France	
Nationalité		française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE <b>25 JUL. 2002</b> LIEU <b>99</b> <b>0209627</b>		Réservé à l'INPI	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		DB 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		LHO0B0011	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		de Saint Palais	
Prénom		Arnaud	
Cabinet ou Société		CABINET MOUTARD	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	35, rue de la Paroisse	
	Code postal et ville	78000	VERSAILLES
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 30 83 79 79	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 30 83 79 78	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		asp@moutard.fr	
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)</i> :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  A. de Saint Palais - No 94-0306		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

5

- 10 L'invention concerne un procédé pour la synthèse de composés gem difluorés. Elle s'applique plus particulièrement, mais non exclusivement, à la préparation de composés glycoconjugués et C-glycosides notamment pour la fabrication de médicaments antitumoraux, antiviraux, hypoglycémiants ou encore pour l'immunologie, la cosmétologie et la préparation d'analogues  
15 glycopeptidiques de molécules antigél.

Ces dernières années, le nombre des recherches ayant trait aux molécules organiques fluorées s'est considérablement accru. Cet enthousiasme s'explique par la reconnaissance de l'impact du fluor dans l'activité biologique  
20 des molécules. En effet, les propriétés physiologiques des composés bioactifs sont modifiées par l'introduction du fluor et les biochimistes sont demandeurs de nouvelles méthodes d'introduction sélective du fluor.

Cependant, les principaux apports quant à des nouvelles molécules  
25 biologiques importantes ont été faits essentiellement dans la monofluoration et la trifluoration.

L'introduction du groupe difluorométhylène  $\text{CF}_2$  a pourtant montré une réelle importance dans des composés tels que la Gemcitabine® (Gemzar, Lilly) et la  
30 Vinflunine® (Pierre Fabre) qui sont actuellement en essai clinique comme agents antitumoraux (Figure 1).

---

Cet intérêt pour la fluoration sélective de composés biologiques est lié à la nature même de l'atome de fluor : son électronégativité (élément le plus électronégatif), l'énergie de la liaison C-F ( $484 \text{ kJ.mol}^{-1}$  ;  
5 C-C :  $348 \text{ kJ.mol}^{-1}$ ).

---

Pour remplacer l'oxygène, le groupe difluorométhylène  $\text{CF}_2$  s'est révélé être un candidat particulièrement attrayant :

- 10 - D'une part, l'électronégativité de l'oxygène (3,5) est assez proche de celle du groupe  $\text{CF}_2$  (3,3) ;
- D'autre part, lors des premières études menées en 1984 en remplaçant l'oxygène d'un analogue de phosphate dans des structures de type adénosine diphosphate (ADP), il a été montré que le groupe  $\text{CF}_2$  était un équivalent tétraédrique de l'oxygène par la disposition spatiale des  
15 deux fluors, représentée sur la figure 2.

Par ailleurs, les électronégativités étant très voisines, les effets électroniques dus au remplacement sont minimisés.

20 Ainsi, des analogues de la phosphotyrosine et de la phosphosérine représentés sur la figure 3 ont été récemment synthétisés.

Ces composés sont des inhibiteurs d'enzymes phosphatases qui interviennent dans la transduction des signaux intracellulaires.

25 Par ailleurs, des synthèses d'analogues de composés glycoconjugués sont étudiées avec attention. Ce sont des composés formés de la conjugaison entre un sucre et un autre composé (aglycone) tel qu'un acide aminé (glycoprotéine, glycopeptide), un lipide (glycolipide), un stéroïde ou un triterpène, un alcaloïde, une cétone...

30 En effet, ces derniers, avec entre autres les glycoprotéines et les glycolipides qui sont des constituants des membranes cellulaires, sont des composés

largement impliqués dans de nombreux processus biochimiques tels que la reconnaissance intercellulaire ou la régulation de croissance des cellules. Pour cette raison, les composés glycoconjugués sont d'un enjeu thérapeutique considérable et trouvent des applications comme antitumoraux ou antiviraux.

5 Or, ces composés, en raison de la présence d'une liaison osidique (liaison impliquant l'oxygène dit en position anomérique) sont fragiles vis-à-vis de plusieurs systèmes enzymatiques dont les enzymes protéases et les enzymes hydrolases.

Il est donc intéressant, pour conserver aux composants leurs propriétés biologiques, de remplacer l'oxygène de la liaison osidique afin que cette  
10 liaison ne soit plus dégradée par un processus enzymatique.

Des analogues où l'oxygène est remplacé par un groupement  $\text{CH}_2$  ont été synthétisés, mais, en dépit d'un accroissement de la stabilité et d'un  
15 encombrement stérique semblable à celui de l'oxygène, le groupement  $\text{CH}_2$  ne s'est pas révélé être un bon mime des propriétés biologiques du composé initial.

D'autres classes de composés où l'oxygène est remplacé par un azote ou un  
20 soufre et plus récemment par un groupe difluorométhylène sont étudiées afin de conférer aux composés glycoconjugués une stabilité accrue en milieu biologique.

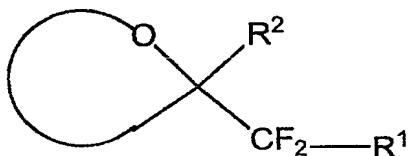
Cette transposition  $\text{O}/\text{CF}_2$  semble particulièrement adaptée pour mimer  
25 l'oxygène sur le plan électronique ; les deux atomes de fluor jouant le rôle des deux doublets libres de l'oxygène (Figure 2).

Plusieurs équipes étudient l'accès à des C-glycosides (composés où l'oxygène anomérique est remplacé par un carbone) mais aucune méthode efficace  
30 applicable à la large gamme de sucres rencontrés dans les glycoconjugués (D-

glucose, D-galactose, D-galactosamine, D-glucosamine...) n'a été reportée à ce jour.

L'invention a donc plus particulièrement pour but de résoudre ces  
5 inconvénients.

A cet effet, elle propose un procédé de préparation de composés gem difluorés impliquant une réaction entre un ester cyclique (lactone) et un dérivé halogéné de formule générale  $\text{XCF}_2\text{R}^2$ , où X est un halogène, en présence de zinc ou  
10 d'un dérivé de lanthanide pour obtenir un composé de formule générale I :



où

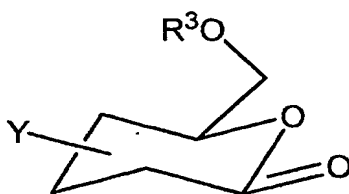
$\text{R}^1$  pourra notamment être une fonction aldéhyde et/ou acide et/ou ester  
15 ( $\text{COOR}^7$ ) et/ou une chaîne alkyle et/ou un groupe hydroxy et/ou une fonction amine ou amide,

$\text{R}^2$  pourra être un atome d'hydrogène H, une fonction alcool libre ou protégée.

Le dérivé du lanthanide pourra par exemple être le diiodure de samarium,  
20  $\text{SmI}_2$ .

La déoxygénation pour passer d'un composé de formule I où  $\text{R}^2 = \text{OH}$  à un composé de formule I où  $\text{R}^2 = \text{H}$  pourra être réalisée par exemple par réduction directe ou radicalaire ou encore par passage par des dérivés acétates,  
25 tosylates, xanthates, oxalates suivi par une réduction radicalaire.

Selon une variante, lesdites lactones pourront par exemple être des sucres oxydés (par exemple, dans la série glucose en une étape à partir du produit disponible dans le commerce) et présenter une formule générale II :



où

$R^3$  pourra être un groupe protecteur tel qu'un groupe benzyle (Bn),  
 5 triméthylsilyle (TMS), tert-butyldiméthylsilyle (TBDMS), tert-  
 butyldiphénylsilyle (TBDPS), acétate (Ac)...

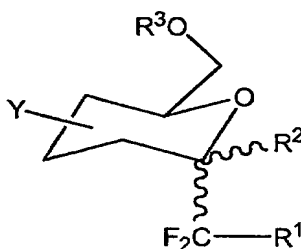
$Y = OR, N_3, NR'R'', SR'''$ ,

avec  $R = H, Bn, Ac, TMS, TBDMS, TBDPS, \dots$

$R', R'' = H, \text{alkyl}, \text{allyl}, Bn, \text{tosylate (Ts)}, C(=O)\text{-alkyl}, C(=O)\text{-Bn}, \dots$

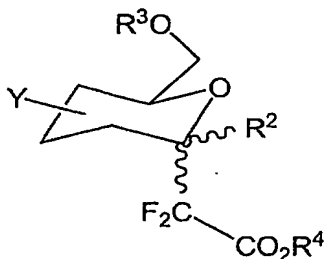
10  $R''' = H, \text{alkyl}, Ac.$

La réaction des sucres de formule générale II conduit à des composés de  
 formule générale I' :



15

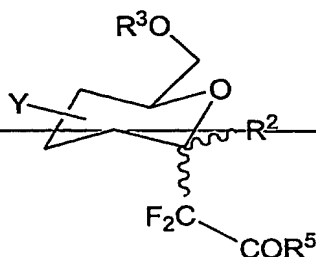
Selon une variante, l'addition d'un halogénodifluoroacétate fonctionnalisé sur  
 des sucres oxydés en lactone conduit à des synthons difluoroacétylés (C-  
 glycosides) tels qu'un composé de formule générale III :



20 où  $R^4$  pourra être un groupe tel qu'un groupe alkyle, aryle, allyle, ce groupe  
 étant fonctionnalisé ou non.



Ces synthons de formule générale III sont des portes d'entrée à différents composés glycoconjugués de formule générale IV :

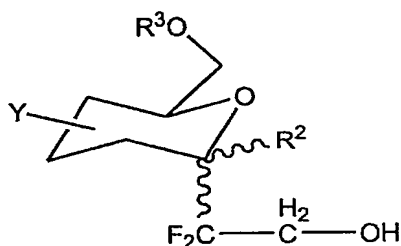


- 5 où R<sup>5</sup> pourra être un groupe tel qu'une amine NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> (R<sup>6</sup> = R<sup>7</sup> = H ou un groupement fonctionnalisé ou non), une chaîne carbonée fonctionnalisée portant entre autres une fonction amine, aminoacide, aminoester, un carbohydrate, un stéroïde ou un triterpène, un alcaloïde, un lignane ou des composés d'intérêt pharmacologique...

10

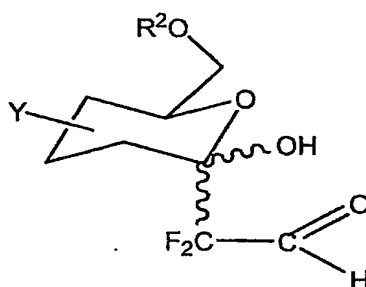
Selon une variante, quand le groupe R<sup>4</sup> des composés de formules III comporte une fonction ester, cette dernière pourra être réduite en alcool, par exemple par le borohydrure de sodium (NaBH<sub>4</sub>) ou le tétrahydrure de lithium aluminium (LiAlH<sub>4</sub>) pour donner des composés C-glycosides de formule

15 générale V :



Ces composés de formule générale V pourront eux-mêmes être oxydés en aldéhyde par différentes méthodes telles que les méthodes de Swern, de Dess-

20 Martin pour obtenir des composés de formule générale VI :



Les composés non osidiques de formule I, où  $R^1 = CH_2-OH$ , pourront également être oxydés en aldéhyde par l'une ou l'autre des méthodes citées  
5 précédemment.

Enfin, le groupe  $CF_2$  est particulièrement résistant aux processus de dégradations biochimiques et il permet donc la synthèse de structures non hydrolysables.

10

Les composés de formules générales I, I', III-VI ainsi que leurs éventuels dérivés et sels d'addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable pourront être présentés par exemple sous forme de comprimés, gélules, dragées, solutions ou suspensions buvables,  
15 émulsions, suppositoires.

Outre les excipients inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables, tels que l'eau distillée, le glucose, le lactose d'amidon, le talc, les huiles végétales, l'éthylène glycol..., les compositions ainsi obtenues pourront également contenir des agents de préservation.

20 D'autres principes actifs pourront être ajoutés dans ces compositions.

La quantité de composé selon l'invention et d'autres éventuels principes actifs dans de telles compositions pourra varier selon les applications, l'âge et le poids du malade.

25 Des exemples de préparation de composés selon l'invention seront décrits ci-après, à titre d'exemples non limitatifs.

Les abréviations rencontrées sont définies ainsi :

- 
- 5    éq. : équivalent  
      g : gramme  
      Hz : Hertz  


---

      mg : milligramme  
      MHz : mégaHertz  
      min.: minute  
      mL: millilitre  
 10   mmol: millimole  
      nmol : nanomole
- 

Les exemples ci-après décrivent la préparation de composés glycoconjugués gem-difluorés selon la réaction de la figure 4.

15

Pour diminuer le nombre d'étapes lors de la synthèse de composés glycoconjugués gem-difluorés, des lactones **1** ont été employées en tant qu'électrophiles. Les dérivés **2** ont été obtenus à partir des lactones **1** par attaque du bromodifluoro acétate d'éthyle **3** en présence de zinc Zn ou de

20

diiodure de samarium SmI<sub>2</sub>.

Il est à noter que cette méthode est générale et peut être appliquée à toutes les familles de glucopyranoses différemment substituées (Y = OR, N<sub>3</sub>, NRR', SR'', ...), les lactones de départ étant facilement accessibles en une ou

25

plusieurs étapes à partir de produits commerciaux (par exemple, dans la série glucose, par oxydation en une étape de produits commerciaux).

#### SYNTHESES D'UN COMPOSE C-GLYCOSIDE **6** (Figure 5) :

- 30    Dans un bicol de 100 mL surmonté d'un réfrigérant et d'un robinet d'introduction, 0.82 g de zinc (Zn) activé sont introduits (0.82 g, 12.5 mmol, 7

éq.). L'ensemble est mis sous vide et le zinc est décapé au pistolet thermique pendant environ 5 min puis le vide est cassé avec un ballon d'argon.

15 15 mL de tétrahydrofurane (THF) anhydre sont ajoutés et la solution obtenue est portée à reflux. Le mélange, préparé sous argon et constitué de la lactone **4** (0.960 g, 1.782 mmol, 1 éq.), de bromodifluoro acétate d'éthyle  $\text{BrCF}_2\text{COOEt}$  **5** (0.69 mL, 5.346 mmol, 3 éq.) et de tétrahydrofurane anhydre (15 mL) est introduit.

10 L'ensemble est laissé à reflux pendant 2h30 (réaction suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle / cyclohexane 3/7), puis 30 mL d'acide chlorhydrique de concentration 1N et du dichlorométhane sont ajoutés à la solution.

15 Les phases sont séparées et l'extraction est réalisée avec du dichlorométhane (trois fois 10 mL de dichlorométhane sont successivement ajoutés à la phase aqueuse et extraits), les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium ( $\text{MgSO}_4$ ) anhydre, filtrées et concentrées à l'évaporateur sous vide.

20

La séparation est réalisée par chromatographie sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle dans des proportions de neuf pour un. Après concentration des fractions recueillies, le produit **6** se présente sous forme d'une huile jaunâtre avec un rendement pondéral de 68%.

25

Le composé **6** est obtenu avec un rendement pondéral de 62% si l'on utilise le diiodure de samarium en remplacement du zinc.

Les caractéristiques des appareils utilisés pour effectuer les analyses de tous  
30 les composés décrits dans la présente demande sont indiquées ci-dessous :

Les spectres RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  ont été enregistrés sur des spectromètres BRUKER DPX 300 et DPX 600. En RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ , le tétraméthylsilane est utilisé comme référence interne. En RMN  $^{19}\text{F}$ , la référence externe est le fluorotrichlorométhane  $\text{CFCl}_3$ . Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), les constantes de couplage J en Hertz (Hz).

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

s pour singulet, b pour un large singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet ou massif, dd pour doublet de doublet...

10

Les spectres infrarouges sont tracés sur un appareil PERKIN-ELMER PARAGON 500 FT-IR en film liquide sur cristal de chlorure de sodium ou en pastille de KBr (pour les solides). Les fréquences d'absorption sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

15

Les spectres de masse ont été obtenus sur un spectrophotomètre JEOL AX 500 avec canon de FAB JEOL (Xe, 4kV, 10mA).

Les séparations par chromatographie sur colonne sont réalisées sous pression légère en suivant les techniques de chromatographie sur silice Kieselgel 60 (230-400 Mesh, Merck).

20

Le suivi est assuré par chromatographie sur couches minces (CCM) avec des plaques Kieselgel 60F-254-0.25mm. On appelle rapport frontal (Rf) le rapport de la distance de migration d'un composé sur un support donné sur la distance de migration d'un éluant.

25

Les analyses effectuées pour confirmer la structure du produit obtenu **6** sont présentées ci-dessous :

### 30 Chromatographie sur couche mince (CCM)

Rf = 0.55, éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane 3/7

**Données RMN :**

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz ; solvant : chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ )) :

5 -117.67, d,  $J_{\text{F-F}}=256\text{Hz}$  ; -120.03, d,  $J_{\text{F-F}}=256\text{Hz}$

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz ; solvant : chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ )) :

1.19, t,  $J=7.14\text{Hz}$ , 3H :  $\text{CH}_3$  (OEt) ; 3.52-3.70, m, 3H ( $\text{H}_5+2\text{H}_6$ ) ; 3.90-3.95, m, 3H :  $\text{H}_2+\text{H}_3+\text{H}_4$  ; 4.18, q,  $J=7.14\text{Hz}$ , 2H :  $\text{CH}_2$  (OEt) ; 4.39-5.19, m, 8H : 4  
10  $\text{CH}_2(\text{OBn})$  ; 7.14-7.24, m, 20H : 4x 5 CH (Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75.5 MHz ; solvant : chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ )) :

14.29,  $\text{CH}_3$  (OEt) ; 63.89,  $\text{CH}_2$  (OEt) ; 68.68,  $\text{CH}_2$  ( $\text{C}_6$ ) ; 73.06, CH ; 73.82 ;  
75.47 , 75.67 , 76.37 : 4x $\text{CH}_2$  (OBn) ; 77.83 , CH ; 78.62 , CH ; 83.79 , CH ;  
15 96.59, dd,  $J_{\text{C-F}}=28.17\text{Hz}$   
et  $J_{\text{C-F}}=26.44\text{Hz}$  ,  $-\text{CF}_2\text{CH}(\text{OH})\text{O}-$  ; 112.79 , dd,  $J_{\text{C-F}}=263.6\text{Hz}$  et  $J_{\text{C-F}}=259.6\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_2$  ;  
137-138 CH (Ph) ; 163.32, dd,  $J_{\text{C-F}}=31.6\text{Hz}$  et  $J_{\text{C-F}}=31.0\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_2\text{COOEt}$ .

20 **IR ( $\text{cm}^{-1}$ )**

4059.6 , 3478.5 , 3089.5 , 3064.3 , 3031.6 , 2923.7 , 2852.0 , 2257.3 , 2925.7 ,  
1875.4 , 1769.3, 1663.6 , 1605.9 , 1586.4 , 1497.3 , 1454.0 , 1396.7 , 1372.1 ,  
1315.6 , 1087.7 , 1027.9, 910.6 , 856.8 , 802.1 , 736.7 , 698.1 , 648.9 , 605.5 ,  
540.9 , 462.7 .

25

**Spectrométrie de masse : FAB $^+$  (Xe, 4KV, matrice de 3-nitrobenzylalcool)**

686(2%)= ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , 663(4%)= $\text{M}^+$ , 661(6%), 572(3%)=( $\text{M}-\text{Bn}$ ) $^+$ ,  
554(3%)=( $\text{M}-\text{Bn}-\text{H}_2\text{O}$ ) $^+$ , 463(4%), 391(12%), 307(14%), 289(12%),  
271(16%), 181(96%), 154(100%), 136(84%), 107(50%), 91(100%), 81(46%),  
30 69(40%), 55(76%), 43(64%), 29(20%)

La déoxygénation pour avoir accès aux dérivés **7** (Figure 6) peut ensuite être réalisée par différentes voies (réduction directe ou radicalaire, passage par des dérivés acétates, tosylates, xanthates...).

## 5 REACTIVITE DES C-GLYCOSIDES GEM-DIFLUORES

---

### • Réaction avec les amines

Les dérivés difluorés **2** (ou **7**) réagissent avec différentes amines primaires ou secondaires  $\text{NHR}^5\text{R}^6$  **8** pour conduire aux amides correspondants **9** (Figure 7). Les amines utilisées sont des amines aliphatiques, benzyliques ou aromatiques et des dérivés d'acides aminés (par exemple la lysine). Cette réactivité permet d'avoir accès à des composés très intéressants, analogues de glycopeptides.

15 En série glucose la préparation de l'amide **12** est décrite (Figure 8) :

Dans un ballon de 50 mL sous argon, l'ester **6** (0.193 g, 0.291 mmol, 1 éq.) est dissous dans du dichlorométhane anhydre (5 mL). La p-méthoxybenzylamine **11** (0.057 mL, 0.436 mmol, 1.5 éq.) est ajoutée et on laisse sous agitation pendant une nuit. Ensuite, la solution est évaporée sous vide.

La purification est réalisée par chromatographie sur une colonne de silice avec comme éluant un mélange cyclohexane / acétate d'éthyle dans des proportions de neuf pour un.

25 Après concentration, le produit **12** se présente sous forme d'un solide blanc avec un rendement pondéral de 56%.

Les analyses effectuées pour confirmer la structure du produit obtenu **12** sont  
30 présentées ci-dessous :

**CCM**

Rf = 0.52 ; éluant : acétate d'éthyle / cyclohexane 3/7

**Données RMN :**

5

RMN  $^{19}\text{F}$  (282 MHz ; solvant : chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ )) :

-117.38, d,  $J_{\text{F-F}}=257\text{Hz}$  ; -121.90, d,  $J_{\text{F-F}}=257\text{Hz}$

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz ; solvant : chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ )) :

10 3.3-5, m, 16H (cycle+4xOBn) ; 3.66, s, 3H :  $\text{CH}_3$  (OMe) ; 6.73, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H : 2CH (PMB) ; 7.07, d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H : 2CH (PMB) ; 7.14-7.24, m, 20H : 4x5 CH (Ph).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75.5 MHz ; solvant : chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ )) :

15 43.35,  $\text{CH}_2$  (PMB) ; 55.68,  $\text{CH}_3$  (OMe) ; 68.68,  $\text{CH}_2$  ( $\text{C}_6$ ) ; 73.06, CH ; 73.82 , 75.47 , 75.67 , 76.37 : 4x $\text{CH}_2$  (OBn) ; 77.83 , CH ; 78.62 , CH ; 83.79 , CH ; 96.59 , dd,  $J_{\text{C-F}}=28.17\text{Hz}$

et  $J_{\text{C-F}}=26.44\text{Hz}$  ,  $-\text{CF}_2\text{CH}(\text{OH})\text{O}-$  ; 112.79 , dd,  $J_{\text{C-F}}=263.6\text{Hz}$  et  $J_{\text{C-F}}=259.6\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_2$  ; 114.60 , 2 CH (PMB) ; 137-138 CH (Ph + PMB) ; 159.71 ;

20 C quat (C-OMe PMB) ;

163.32, dd,  $J_{\text{C-F}}=31.6\text{Hz}$  et  $J_{\text{C-F}}=31.0\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_2\text{CONH}$ .

- Réduction de la fonction ester**

25

La transformation de la fonction ester des C-glycosides difluoroacétylés en d'autres fonctions permet d'avoir accès à une large gamme de glycoconjugués. La réactivité de cette fonction ester en  $\alpha$  d'un groupe difluorométhylène a été étudiée et notamment sa réduction.

30



La fonction ester des composés **2** (ou **7**) est réduite en alcool par le tétrahydruure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) ou le tétrahydruure de lithium-aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ) pour donner le composé **13** (Figure 9). La fonction alcool de ce composé est ensuite oxydée en aldéhyde pour donner le composé **14** par différentes méthodes telles que les méthodes de Swern, de Dess-Martin ...

Il est à noter que la réduction directe de la fonction ester en aldéhyde par l'hydruure de diisobutylaluminium (DIBALH) est possible sur des composés non osidiques.

10

- Réduction d'un ester **7'** en alcool **15** (Figure 10) :

Dans un ballon de 25 mL sont placés l'ester **7'** (30 mg ; 45 nmol ; 1 éq.), le tétrahydruure de sodium  $\text{NaBH}_4$  (5 mg ; 134 nmol ; 3 éq.) et 5 mL d'éthanol (EtOH).

15

La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant une nuit, puis est évaporée à sec sous vide.

20 Le précipité blanc est redissous dans 10 mL d'eau et 10 mL de dichlorométhane.

Les phases sont séparées, la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (deux fois 10 mL) puis les phases organiques sont regroupées, séchées sur sulfate de magnésium anhydre et évaporées sous vide pour donner 24 mg de l'alcool **15** (38 nmol) avec un rendement pondéral de 86%.

25

Les analyses effectuées pour confirmer la structure du produit obtenu **15** sont présentées ci-dessous :

30

CCM

R<sub>f</sub> = 0,44 ; cyclohexane / acétate d'éthyle 8/2

**Données RMN :**

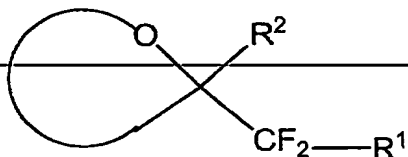
- 5 RMN <sup>19</sup>F (282 MHz, solvant : chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>))  
 - 110.68, dm, J<sub>F-F</sub>=259.7 Hz, J<sub>F-H</sub> non mesurable ; -117.8, dm, J<sub>F-F</sub>=259.7 Hz,  
 J<sub>F-H</sub> non mesurable

- RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, solvant : chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>))  
 10 0.000, s, 6H (2x CH<sub>3</sub> TBDMS) ; 0.84, s, 9H (3x CH<sub>3</sub> TBDMS) ; 3.39-4.96, m,  
 15H ; 7.23-7.33, m, 15H (3x 5CH Ph)

- RMN <sup>13</sup>C (75.5 MHz, solvant : chloroforme deutéré (CDCl<sub>3</sub>)) - DEPT 135  
 -5.04 et -5.09 , 2CH<sub>3</sub> (TBDMS) ; 26.25, 3 CH<sub>3</sub> (TBDMS) ; 62.37, CH<sub>2</sub> (C6) ;  
 15 64.16, CH<sub>2</sub>, t , J<sub>C-F</sub>=31 Hz (CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ; 73.23 , 74.87 et 75.64, 3x CH<sub>2</sub>  
 (OBn) ; 73.45 , 74.80 , 79.52 et 84.81 , 4x CH (C2 à C5) ; 78.15, CH, dd, J<sub>C-F</sub>=26 et 29 Hz ; 128.1-128.9, 3x 5 CH (OBn)

## Revendications

1. Composé gem difluoré de formule :



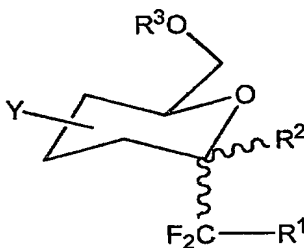
5

où

$R^1$  est un groupement comportant notamment une fonction aldéhyde et/ou acide et/ou ester ( $\text{COOR}^7$ ) et/ou une chaîne alkyle et/ou un groupe hydroxy et/ou une fonction amine ou amide,

10  $R^2$  est un atome d'hydrogène H ou une fonction alcool libre ou protégée.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend un composé C-glycoside de formule générale :



15

où

$R^3$  est un groupe protecteur tel qu'un groupe benzyle (Bn), triméthylsilyle (TMS), tert-butyldiméthylsilyle (TBDMS), tert-butyldiphénylsilyle (TBDPS), acétate (Ac)...

20  $Y = \text{OR}, \text{N}_3, \text{NR}'\text{R}'', \text{SR}'''\dots$

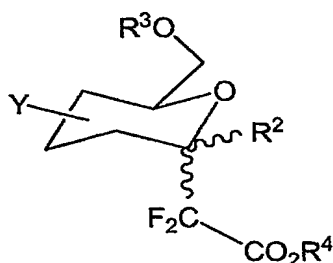
avec  $R = \text{H}, \text{Bn}, \text{Ac}, \text{TMS}, \text{TBDMS}, \text{TBDPS}, \dots$ ,

$R', R'' = \text{H}, \text{alkyl}, \text{allyl}, \text{Bn}, \text{tosylate (Ts)}, \text{C(=O)-alkyl}, \text{C(=O)-Bn}, \dots$ ,

$R''' = \text{H}, \text{alkyl}, \text{Ac}.$

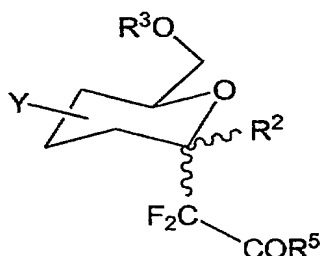
25

3. Composé selon la revendication 1,  
caractérisé en ce qu'il comprend un composé C-glycoside de formule générale :



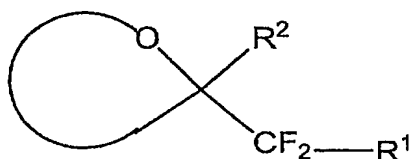
5 où R⁴ est un groupe tel qu'un groupe alkyle, aryle, allyle, ce groupe étant fonctionnalisé ou non.

4. Composé selon la revendication 1,  
caractérisé en ce qu'il comprend un composé glycoconjugué de formule  
10 générale :



où R⁵ est un groupe tel qu'une amine NR⁶R⁷ (R⁶ = R⁷ = H ou un groupement fonctionnalisé ou non), une chaîne carbonée fonctionnalisée portant entre autres une fonction amine, aminoacide, aminoester, un carbohydrate, un  
15 stéroïde ou un triterpène, un alcaloïde, un lignane ou des composés d'intérêt pharmacologique.

5. Procédé de préparation d'un composé gem difluoré de formule :



20

où

$R^1$  est un groupement comportant notamment une fonction aldéhyde et/ou acide et/ou ester ( $COOR^2$ ) et/ou une chaîne alkyle et/ou un groupe hydroxy et/ou une fonction amine ou amide,

$R^2$  est un atome d'hydrogène H ou une fonction alcool libre ou protégée,

- 5 caractérisé en ce qu'il comprend une réaction entre un ester cyclique (lactone) et un dérivé halogéné de formule générale  $XCF_2R^2$ , où X est un halogène, en présence de zinc ou d'un dérivé lanthanide.

6. Procédé selon la revendication 5,  
10 caractérisé en ce que ledit dérivé lanthanide est le diiodure de samarium.

7. Procédé selon la revendication 5,  
caractérisé en ce que lesdits esters cycliques sont des dérivés de sucres.

- 15 8. Procédé selon la revendication 7,  
caractérisé en ce que lesdits dérivés de sucres sont obtenus en une ou plusieurs étapes notamment par oxydation en une étape d'un sucre correspondant disponible dans le commerce.

- 20 9. Procédé selon la revendication 5,  
caractérisé en ce que ladite réaction est suivie d'une déoxygénation.

10. Procédé selon la revendication 5,  
caractérisé en ce que le groupe  $R^2$  comprend une fonction ester qui est réduite  
25 en alcool.

11. Procédé selon la revendication 5,  
caractérisé en ce que le groupe  $R^2$  comprend une fonction ester qui est réduite en alcool puis oxydée en aldéhyde ou directement oxydée en aldéhyde.

## 12. Composition,

caractérisée en ce qu'elle comporte au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 4 ou un de ses dérivés ou un de ses sels obtenus par addition à un acide minéral ou organique pharmaceutiquement acceptable.

5

13. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments antitumoraux.

14. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments antiviraux.

10

15. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de médicaments hypoglycémiants.

15

16. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de composés pour l'immunologie.

17. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation de composés pour la cosmétologie.

20

18. Utilisation d'un composé gem difluoré selon l'une des revendications 1 à 4 pour la préparation d'analogues glycopeptidiques de molécules antigél.

FIG. 1

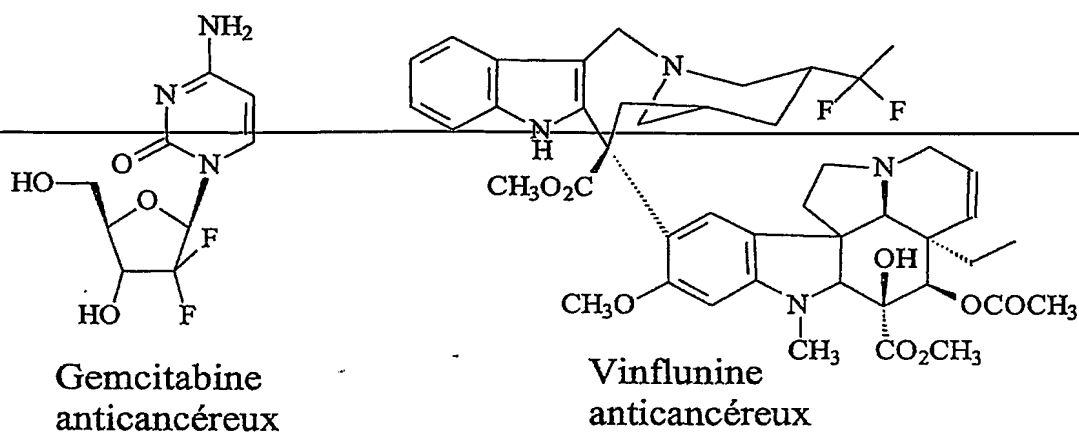


FIG. 2

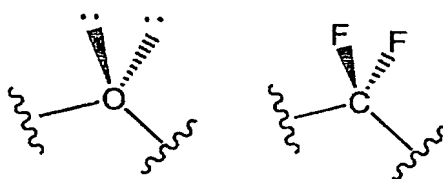


FIG. 3

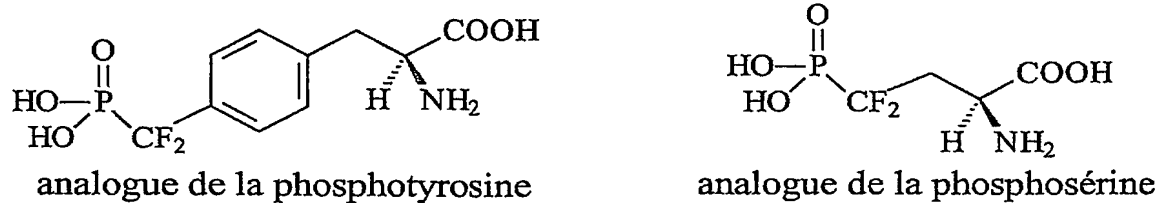


FIG. 4

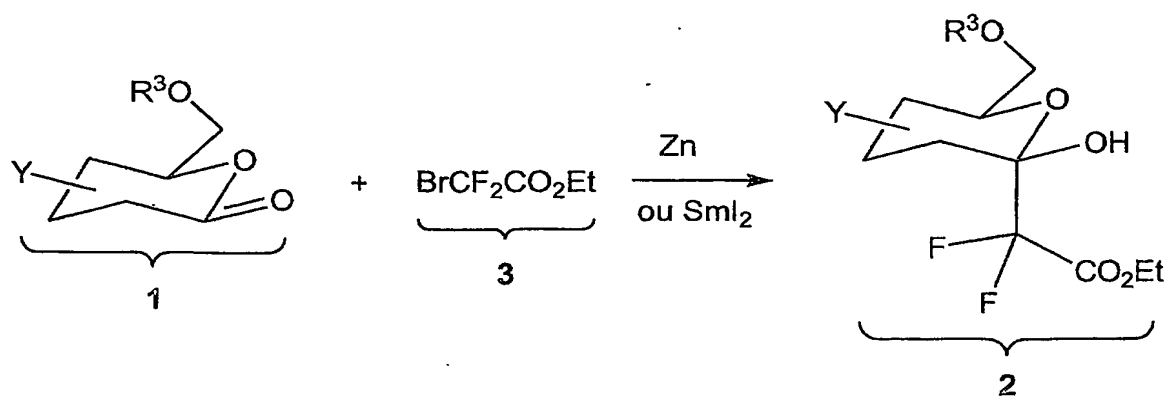


FIG. 5

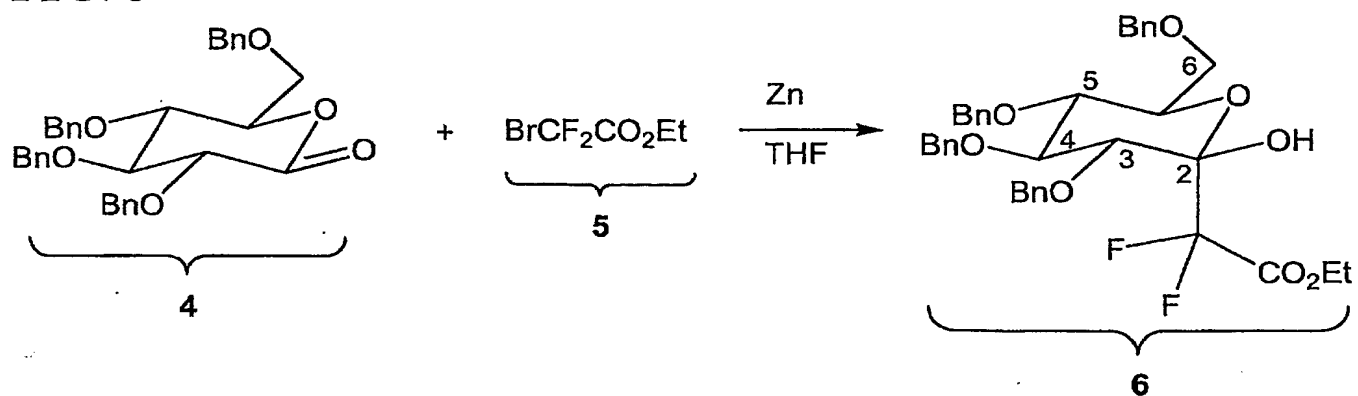


FIG. 6

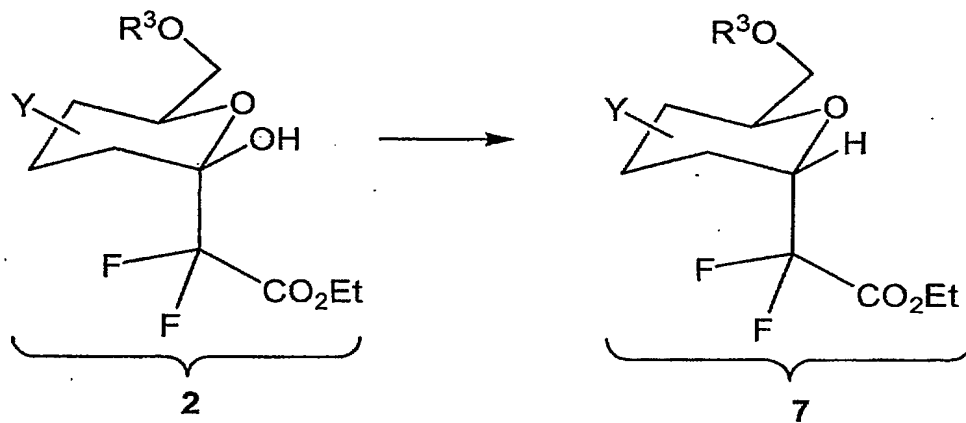


FIG. 7

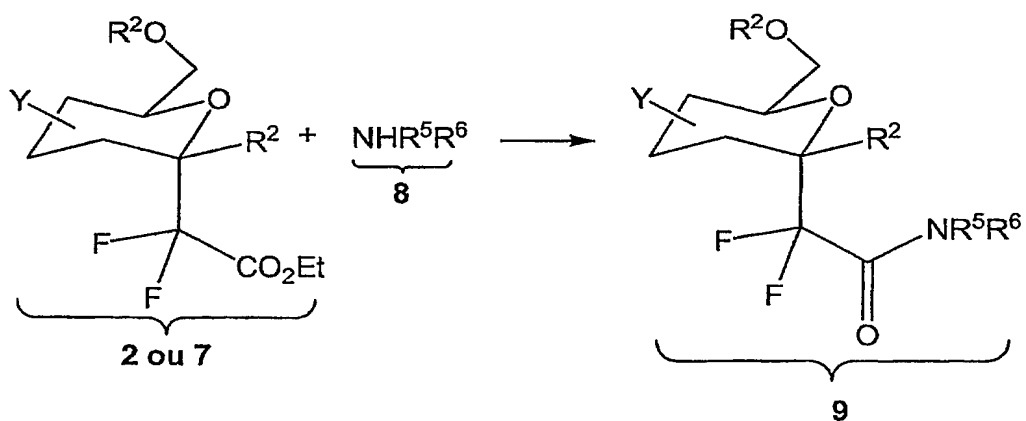




FIG. 8

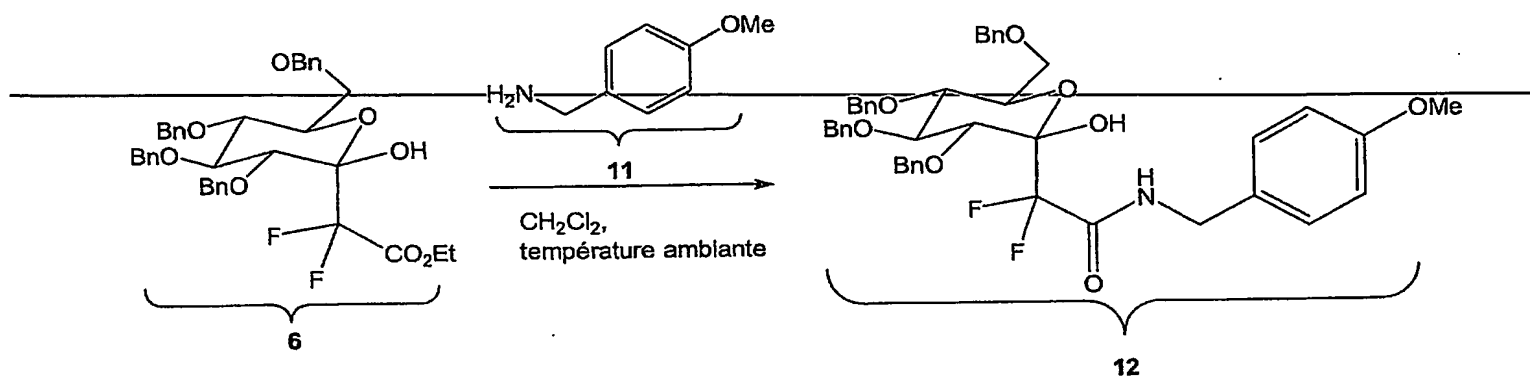


FIG. 9

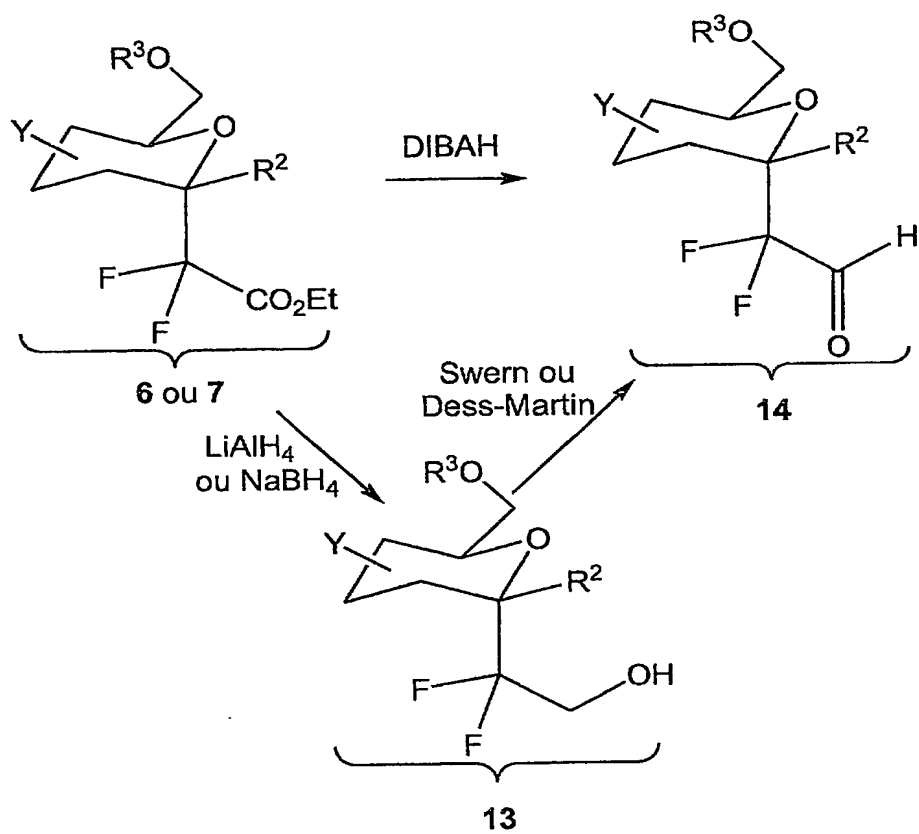
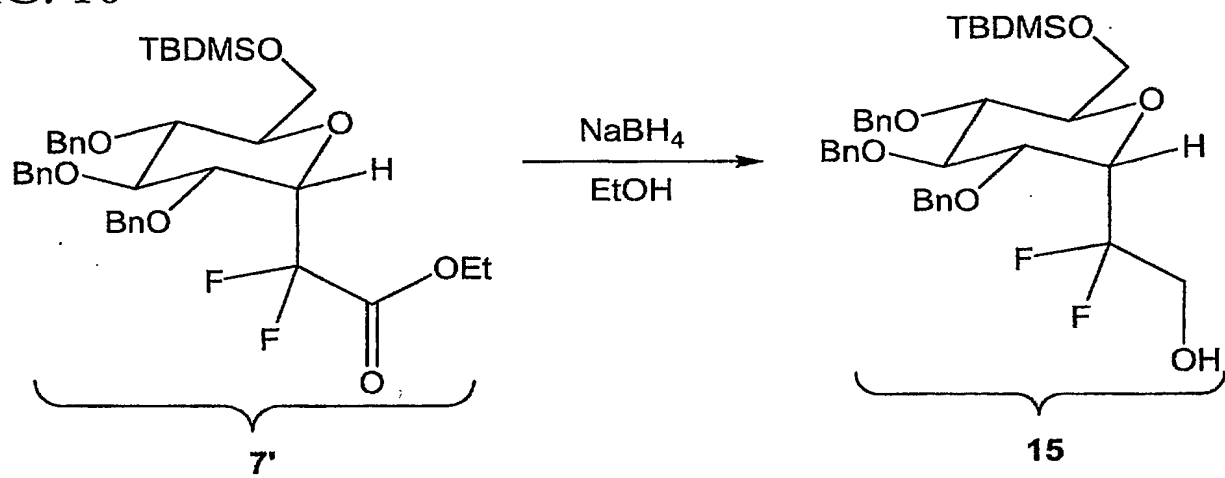


FIG. 10



DÉPARTEMENT DES BREVETS

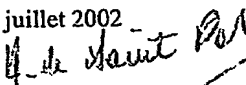
26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° 1. / 2.  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		LHO0B0011	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0209627	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES GEM DIFLUORES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> CABINET MOUTARD - 35, rue de la Paroisse - 78000 VERSAILLES - agissant en qualité de mandataire auprès de : INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN (INSA) Place Emile Blondel - BP 8 76131 MONT SAINT AIGNAN CEDEX			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		QUIRION	
<b>Prénoms</b>		Jean-Charles	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	194, rue de Montfort	
	<b>Code postal et ville</b>	27310	BOURG-ACHARD
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		PANNECOUCKE	
<b>Prénoms</b>		Xavier	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	32, rue du Vallon	
	<b>Code postal et ville</b>	76150	MAROMME
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		D'HOOGHE	
<b>Prénoms</b>		François	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	14, rue Jacques Boutrolles Appartement 139	
	<b>Code postal et ville</b>	76130	MONT SAINT AIGNAN
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) 24 juillet 2002  A. de Saint Palais - No 94-0306			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**DÉPARTEMENT DES BREVETS**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

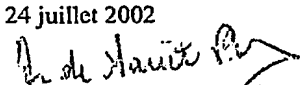
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..**  
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		LHO0B0011	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0209 627	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) NOUVEAUX COMPOSES GEM DIFLUORES, LEURS PROCEDES DE PREPARATION ET LEURS APPLICATIONS.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> CABINET MOUTARD - 35, rue de la Paroisse - 78000 VERSAILLES - agissant en qualité de mandataire auprès de : INSTITUT NATIONAL DES SCIENCES APPLIQUEES DE ROUEN (INSA) Place Emile Blondel - BP 8 76131 MONT SAINT AIGNAN CEDEX			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
<b>Nom</b>		MARCOTTE	
<b>Prénoms</b>		Stéphane	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	218, route d'Argueil	
	<b>Code postal et ville</b>	76750	BUCHY
<b>Société d'appartenance</b> (facultatif)			
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance</b> (facultatif)			
<b>Nom</b>			
<b>Prénoms</b>			
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>		
	<b>Code postal et ville</b>		
<b>Société d'appartenance</b> (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) 24 juillet 2002  A. de Saint Palais - N° 94-0306			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.